

51

Int. Cl. 2:

C 07 D 213/74

C 07 D 215/38

C 07 D 239/42

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

DEUTSCHES



PATENTAMT

DE 27 35 919 A 1

11

Offenlegungsschrift 27 35 919

21

Aktenzeichen:

P 27 35 919.9

22

Anmeldetag:

10. 8. 77

43

Offenlegungstag:

22. 2. 79

31

Unionspriorität:

22

33

31

54

Bezeichnung:

Neue 2-Pyridyl- und 2-Pyrimidylaminobenzoesäuren

71

Anmelder:

C.H. Boehringer Sohn, 6507 Ingelheim

72

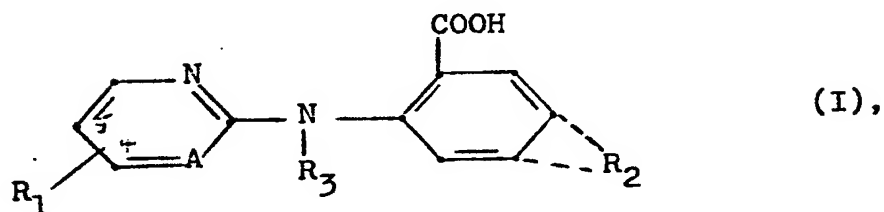
Erfinder:

Schromm, Kurt, Dr., 6507 Ingelheim; Mentrup, Anton, Dr., 6508 Mainz;
Renth, Ernst-Otto, Dr.; Fügner, Armin, Dr.; 6507 Ingelheim;
Jacobi, Volker, Dr., 6535 Gau-Algesheim

DE 27 35 919 A 1

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. 2-Pyridyl- und 2-Pyrimidylaminobenzoesäuren der Formel



in der

A für = CH - oder = N - ,

R₁ a) für Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy, einen ankondensierten Benzolring, oder

b) für - CO - R₄, Tetrazol-5-yl, Cyan in 4- oder 5-Stellung,

R₂ - CO - R₄, Tetrazol-5-yl, Cyan oder, falls R₁ eine der unter b) angegebenen Bedeutung hat, auch Wasserstoff, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder einen ankondensierten Benzolring,

R₃ für Wasserstoff oder einen niederen Acylrest und

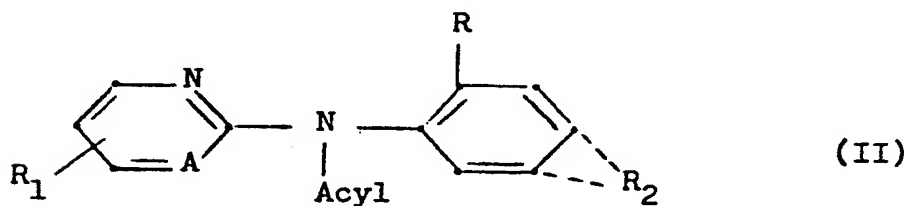
R₄ für die Hydroxy-, Amino-, Hydroxylamino-, Tetrazol-5-ylaminogruppe oder für eine niedere Alkoxygruppe steht, gegebenenfalls in Form innerer Salze oder als Salze mit basischen Komponenten.

2. Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach Anspruch 1.

- 3 -

2

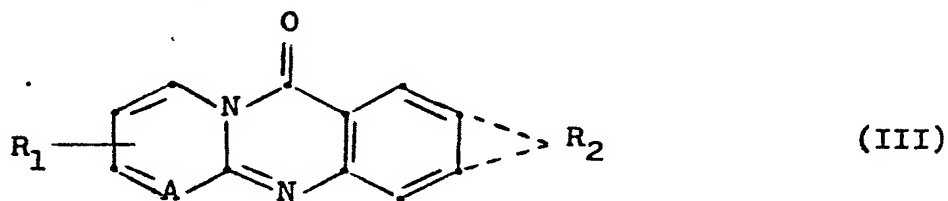
3. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 als
Therapeutika, insbesondere als Antiallergika.
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1
in an sich bekannter Weise, dadurch gekennzeichnet, daß
man
- a) eine Verbindung der Formel



(R ist ein oxidativ in eine COOH-Gruppe umwandelbarer
Rest)

oxidiert und gegebenenfalls die N-Acylgruppe abspaltet
oder daß man

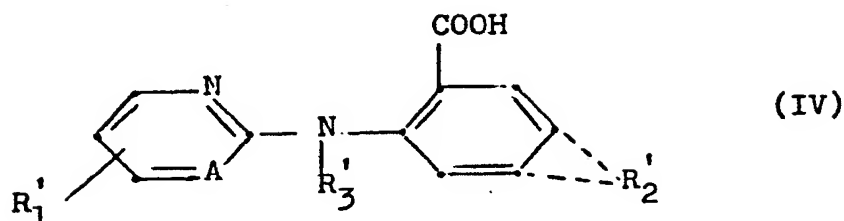
- b) eine Verbindung der Formel



mit basischen Stoffen behandelt oder daß man

- 4 -
3

c) eine Verbindung der Formel



worin R_1' für R_1 oder eine Vorstufe von R_1 ,
 R_2' für R_2 oder eine Vorstufe von R_2
 und R_3' für R_3 oder eine Vorstufe von R_3 steht und
 mindestens einer der Reste R_1' , R_2' und R_3' eine Vorstufe
 darstellt, durch Umwandlung des Restes R_1' und/oder R_2'
 und/oder R_3' in einen Rest R_1 bzw. R_2 bzw. R_3 in eine
 Verbindung der Formel I überführt

und daß man nach den Verfahren a) bis c) erhaltene
 Salze mit Basen gewünschtenfalls in innere Salze, innere
 Salze gewünschtenfalls in Salze mit Basen umwandelt.

2735919

Case 1/589
Dr. Ho/mw

4

C. H. BOEHRINGER SOHN, D-6507 Ingelheim am Rhein
=====

Neue 2-Pyridyl- und 2-Pyrimidylaminobenzoesäuren

809808/0175

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand.

Als niedere Alkyl-, Alkoxy- und Acylgruppen sind solche Gruppen bezeichnet, die 1 bis 4 C-Atome enthalten, wobei die Kohlenwasserstoffgruppen geradkettig oder verzweigt sein können, beispielsweise Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, t-Butyl und die entsprechenden Alkoxygruppen, Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl. Bevorzugt sind solche Alkyl-, Alkoxy- und Acylgruppen, die ein oder zwei C-Atome enthalten.

Im Rahmen der obigen Definitionen bedeuten R_1 und R_2 vorzugsweise Wasserstoff, einen ankondensierten Benzolring, den Tetrazol-5-ylrest oder die Carboxylgruppe. Soweit Salze mit basischen Komponenten vorliegen, dienen als solche vor allem Alkali- oder Erdalkalibasen, z.B. Kalium- oder Natriumhydroxid, oder starke organische Basen, z.B. Niederalkylamine, Äthanolamin, Di- oder Triäthanolamin.

Die Oxidation nach Verfahren a) wird mit starken Oxidationsmitteln, z.B. Kaliumpermanganat in wässriger, mit Magnesiumsulfat abgepufferter Lösung, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Zur Abspaltung der N-Acylgruppe wird gegebenenfalls anschließend alkalisch, z.B. mit Kaliumhydroxid, verseift.

Der Rest R kann ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest sein, insbesondere eine niedere Alkylgruppe, etwa Methyl, oder ein ungesättigter Kohlenwasserstoffrest, oder auch ein teilweise oxidierter Kohlenwasserstoffrest, beispielsweise ein durch Hydroxygruppen, Oxogruppen, Halogenatome substituierter Kohlenwasserstoffrest.

Die Ausgangsstoffe können nach an sich bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Umsetzung von

2-Halogenpyridinen mit o-Toluidin-Derivaten und anschließende Acylierung.

Zur Ringöffnung gemäß Verfahren b) können als basische Stoffe insbesondere Alkalien dienen, z.B. Natronlauge, Kalilauge, wobei die Reaktionstemperatur bevorzugt zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches liegt.

Die Ausgangsstoffe können nach an sich bekannten Verfahren erhalten werden, etwa den in der deutschen Patentschrift (Patentanmeldung P 25 57 425.8) beschriebenen Verfahren.

Im Verfahren c) kommen beispielsweise als Vorstufen der Amide oder Hydroxamsäuren oder Ester entsprechende Ester, die mit Ammoniak bzw. Hydroxylamin bzw. Aminotetrazol oder durch Umesterung abgewandelt werden, in Betracht.

Nitrile können durch Umsetzung mit Natriumazid in die entsprechenden Tetrazol-5-yl-Verbindungen überführt werden, Carbamoylgruppen können als Vorstufe der entsprechenden Cyanverbindungen dienen. Durch Oxidation von Verbindungen der Formel IV, in denen R_1' und/oder R_2' für einen Rest R steht, können Verbindungen mit R_1 und/oder R_2 gleich Carboxyl erhalten werden. Die Oxidation kann dabei in der für Verfahren a) angegebenen Weise erfolgen. Auch die alkalische Hydrolyse von Verbindungen mit Ester- oder Carbamoylgruppen kann zur Herstellung entsprechender carboxysubstituierter Verbindungen dienen.

Sofern im Endprodukt R_3 Wasserstoff bedeutet, kann R_3' einen durch alkalische Verseifung oder durch Hydrogenolyse abspaltbaren Rest darstellen, z.B. einen Acylrest oder einen Benzylrest. Soll im Endprodukt R_3 einen Acylrest bedeuten, so kann R_3' für Wasserstoff stehen.

Die Ausgangsstoffe sind nach an sich bekannten Verfahren zugänglich.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen sind therapeutisch verwendbar oder dienen als Zwischenprodukte für die Herstellung von Arzneistoffen. Hervorzuheben ist ihre antiallergische Wirkung. Diese kann für die Prophylaxe und Behandlung von allergischen Krankheiten wie Asthma oder auch bei Heufieber, Conjunctivitis, Urticaria, Ekzemen, atopischer Dermatitis ausgenutzt werden. Die Verbindungen zeigen außerdem muskelrelaxierende (bronchodilatorische) und vasodilatorische Wirkung. Bei der wichtigsten Anwendung, der Asthma-Prophylaxe, sind als Vorteile gegenüber dem Handelsprodukt Cromoglycinsäure die längere Wirkungsdauer und vor allem die orale Wirksamkeit zu nennen. Für die Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in üblicher Weise mit Hilfs- und Trägerstoffen zu gebräuchlichen galenischen Zubereitungen verarbeitet, z.B. zu Kapseln, Tabletten, Dragées, Lösungen, Suspensionen für die orale Anwendung; zu Aerosolen für die pulmonale Gabe; zu sterilen isotonischen wäßrigen Lösungen für die parenterale Anwendung und zu Cremes, Salben, Lotionen, Emulsionen oder Sprays für die lokale Applikation.

Die Einzeldosis hängt von der Indikation, z.B. von der Beschaffenheit des allergischen Zustands ab. Im allgemeinen beträgt die Dosis pro kg Körpergewicht bei der pulmonalen Anwendung etwa 20 - 500 μ g, bei der intravenösen Anwendung etwa 0,2 - 10 mg, bei der oralen Anwendung etwa 1 - 50 mg. Nasal oder okular werden etwa 0,5 - 25 mg angewendet.

Nachstehend sind Beispiele für pharmazeutische Präparate mit erfindungsgemäßen Wirkstoffen angegeben:

Tabletten

Zusammensetzung:

a) 4-(2-Pyridylamino)-isophthalsäure-	
dinatrium	0,100 g
Stearinsäure	0,010 g
Traubenzucker	<u>1,890 g</u>
	2,000 g

- 8 -

b) Wirkstoff gemäß der Erfindung	0,200 g
Stearinsäure	0,020 g
Traubenzucker	<u>1,780 g</u>
	2,000 g

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten der vorstehend angegebenen Zusammensetzung verarbeitet.

Salben

Zusammensetzung:	g/100 g Salbe
Wirkstoff gemäß der Erfindung	2,000
Rauchende Salzsäure	0,011
Natriumpyrosulfit	0,050
Gemisch aus gleichen Teilen Cetyl- alkohol und Stearylalkohol	20,000
weiße Vaseline	5,000
künstliches Bergamotteöl	0,075
destilliertes Wasser ad	100,000

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Salbe verarbeitet.

Inhalationsaerosol

Zusammensetzung:	
4-(2-Pyridylamino)-isophthalsäure- dikalium	1,00 Teile
Sojalecithin	0,20 Teile
Treibgasmischung (Frigen 11,12 und 114) ad	100,00 Teile

Die Zubereitung wird vorzugsweise in Aerosolbehälter mit Dosierventil abgefüllt; der einzelne Hub wird so bemessen, daß eine Dosis von 5 mg Wirkstoff abgegeben wird. Für die höheren Dosierungen des angegebenen Bereichs werden Zubereitungen mit einem höheren Wirkstoffgehalt verwendet.

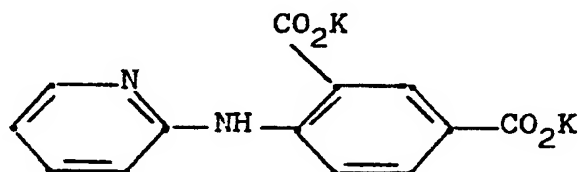
Ampullen (Injektionslösungen)

Zusammensetzung:

N-Acetyl-N-(2-Pyridyl)-aminoiso- phthalsäuredinatrium	10,0 Gew.-Teile
Natriumpyrosulfit	1,0 Gew.-Teil
Dinatriumsalz der Äthylendiamin- tetraessigsäure	0,5 Gew.-Teile
Natriumchlorid	8,5 Gew.-Teile
doppelt destilliertes Wasser ad	1000, 0 Gew.-Teile

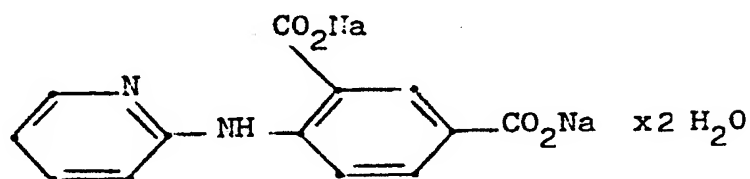
Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in einer ausreichenden Menge Wasser gelöst und mit der notwendigen Menge Wasser auf die gewünschte Konzentration gebracht. Die Lösung wird filtriert und unter aseptischen Bedingungen in 1 ml Ampullen abgefüllt. Zuletzt werden die Ampullen sterilisiert und verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Für die Anwendung als Aerosol können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe auch in mikronisierter Form (Teilchengröße im wesentlichen etwa 2 - 6 μm), gegebenenfalls unter Zusatz von mikronisierten Trägerstoffen, etwa Lactose, in Hartgelatine kapseln gefüllt werden. Zur Applikation dienen übliche Geräte für die Pulver-Inhalation. In jede Kapsel werden z.B. etwa 2 bis 40 mg Wirkstoff und 0 bis 40 mg Lactose eingefüllt.

Beispiel 14-(2-Pyridylamino)-isophthalsäure-dikalium

4,8 g des N-(2-Pyridyl)-2,4-dimethylacetanilids (Fp. 46-50°C), hergestellt aus 2-Chlorpyridin und 2,4-Dimethylanilin bei 160 - 170°C und anschließender Acetylierung mit Acetanhydrid, werden zusammen mit 2,4 g Magnesiumsulfat in Wasser gelöst. Zu der auf 30°C angewärmten Lösung werden 12,64 g Kaliumpermanganat portionsweise gegeben. Es wird 2 Stunden bei 80 - 90°C auf dem Wasserbad nachgerührt, das entstandene Mangandioxid heiß abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Einengen der Lösung auf ein Volumen von 50 ml wird mit 50 ml Äthanol verdünnt und das ausgefallene Kaliumsulfat abgesaugt. Die alkoholisch-wässrige Lösung wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Äthanol/Äther zum Kristallisieren gebracht.

1 g des so erhaltenen N-Acetyl-N-(2-pyridyl)-4-amino-isophthalsäuredikaliums wird 2 Stunden mit 0,4 g Kaliumhydroxyd in 10 ml Wasser am Rückfluß gekocht und der Rückstand mit Äthanol/Äther verrieben. Das 4-(2-Pyridylamino)-isophthalsäure-dikalium (charakterisiert durch NMR-Spektrum) kristallisiert aus.

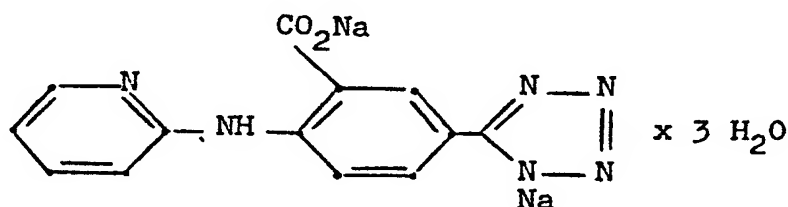
Beispiel 24-(2-Pyridylamino)-isophthalsäure-dinatrium

5,24 g 11-H-11-oxo-pyrido[2,1-b]chinazolin-2-carbonsäure-natrium werden mit 20 ml 1 n Natronlauge 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Es entsteht eine klare gelbe Lösung. Danach wird das Wasser mit Chloroform azeotrop abgeschleppt. Die Kristalle werden mit wenig Äther aufgeschlämmt, abgesaugt und im Vakuum bei 60°C getrocknet.

Analyse: $C_{13}H_8N_2O_4Na_2 \times 2 H_2O$

	C %	H %	N %	H ₂ O %
ber.:	46,15	3,55	8,28	10,65
gef.:	46,04	3,34	8,15	11,16

UV-Spektrum	λ max	288 nm	328 nm
	log ϵ	4,18	4,30

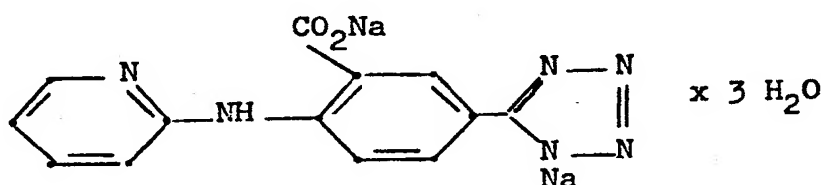
Beispiel 32-(2-Pyridylamino)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzoesäure-
dinatrium

8 g 11-H-11-oxopyrido[2,1-b]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-chinazolin werden 2 Stunden mit 60,6 ml 1 n Natronlauge auf 70°C erhitzt. Danach wird das Wasser abdestilliert. Die Kristalle werden mit wenig Äther aufgeschlämmt, abgesaugt und bei 60°C im Vakuum getrocknet.

Analyse: $C_{13}H_8N_6O_2Na_2 \times 3 H_2O$

	C %	H %	N %
ber.:	41,05	3,68	22,10
gef.:	41,98	3,54	22,18

UV-Spektrum	λ max	290 nm	317 nm
	log ϵ	4,24	4,27

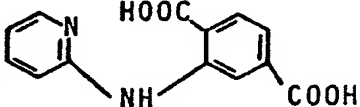
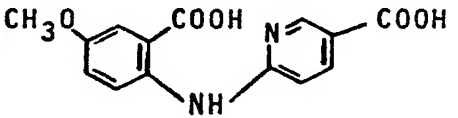
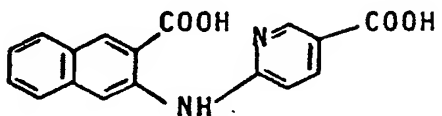
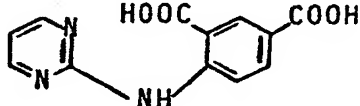
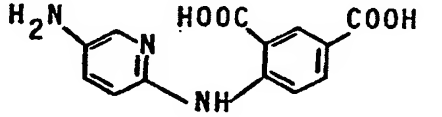
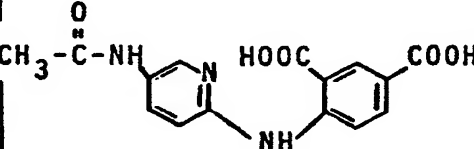
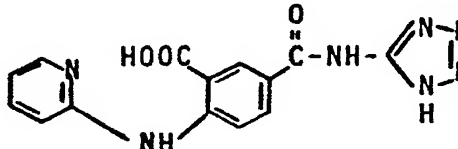
Beispiel 42-(2-Pyridylamino)-5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzoesäure-
dinatrium

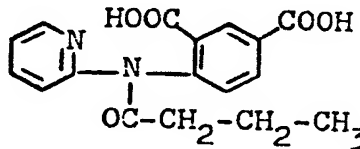
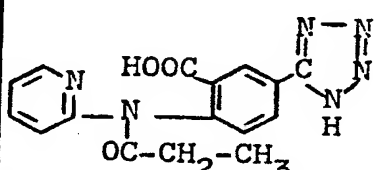
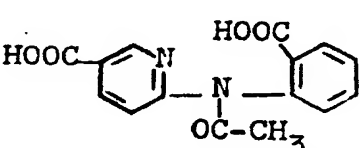
6,2 g 2-(2-Pyridylamino)-5-cyano-benzoesäurenatrium,
1,8 g Natriumazid und 1,5 g Ammoniumchlorid werden in
60 ml Dimethylformamid 10 Stunden auf 100°C erhitzt.
Nach Abtrennen der anorganischen Bestandteile wird
eingedampft und der Rückstand mit Äthanol/Äther
verrieben.

UV-Spektrum	λ max	290 nm	317 nm
	log ϵ	4,24	4,27

In analoger Weise werden folgende Verbindungen (als Natrium-salze) hergestellt:

Nr.	Bezeichnung	Strukturformel	UV-Spektrum	
			λ_{\max} [nm]	log ϵ
1	4-(2-Pyridylamino)-isophthalsäure-1-mono-methylester		288 326	4,18 4,40
2	4-(2-Chinolinyl-amino)-isophthal-säure		292 355	4,32 4,34
3	6-(2-Carboxy-4-methyl-phenylamino)-nicotinsäure		320	4,25
4	4-(2-Pyridylamino)-isophthalsäure-1-mono-amid		288 326	4,13 4,37
5	5-Cyan-2-(2-pyridyl-amino)-benzoesäure		295 324	4,16 4,39
6	4-(2-Pyridylamino)-isophthalsäure-1-mono-hydroxamsäure		292 324	4,20 4,26

Nr.	Bezeichnung	Strukturformel	UV-Spektrum λ_{\max} $\log \epsilon$ [nm]	
7	2-(2-Pyridylamino)-terephthalsäure		252 278	4,17 4,14
8	6-(2-Carboxy-4-methoxyphenylamino)-nicotinsäure		310	4,21
9	6-(3-Carboxy-2-naphthylamino)-nicotinsäure		275 326	4,32 4,32
10	4-(2-Pyrimidylamino)-isophthalsäure		288 325	4,23 4,32
11	4-(5-Amino-2-pyridylamino)-isophthalsäure		298 338	4,31 4,19
12	4-(5-Acetamido-2-pyridylamino)-isophthalsäure		298 335	4,25 4,30
13	4-(2-Pyridylamino)-isophthalsäure-1-mono-N-(1H-tetrazol-5-yl)-carboxamid		290 330	4,17 ⁺ 4,43

Nr.	Bezeichnung	Strukturformel	UV-Spektrum λ_{\max} $\log \epsilon$ [nm]
14	N-Butyl-N-(2-pyridyl)-4-aminoisophthal-säure		
15	N-Propionyl-N-(2-pyridyl)-2-amino-5-(1H-tetrazol-5-yl)-benzoesäure		
16	N-Acetyl-N-(5-carboxy-2-pyridyl)-2-aminobenzoessäure		
17	N-Formyl-N-(2-pyridyl)-4-aminoisophthalsäure	